

**Stimulation der Sekretion des Luteinisierenden
Hormons durch Injektion von Luteinisierendes
Hormon Releasing Factor bei Patienten mit Er-
krankungen im Bereich des Hypothalamus und der
Hypophyse**

Tigris Seyfarth

1977

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

Stimulation der Sekretion des Luteinisierenden Hormons
durch Injektion von Luteinisierendes Hormon Releasing
Factor bei Patienten mit Erkrankungen im Bereich des
Hypothalamus und der Hypophyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Tigris Seyfarth

aus

Waldsassen

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. P.C.Scriba

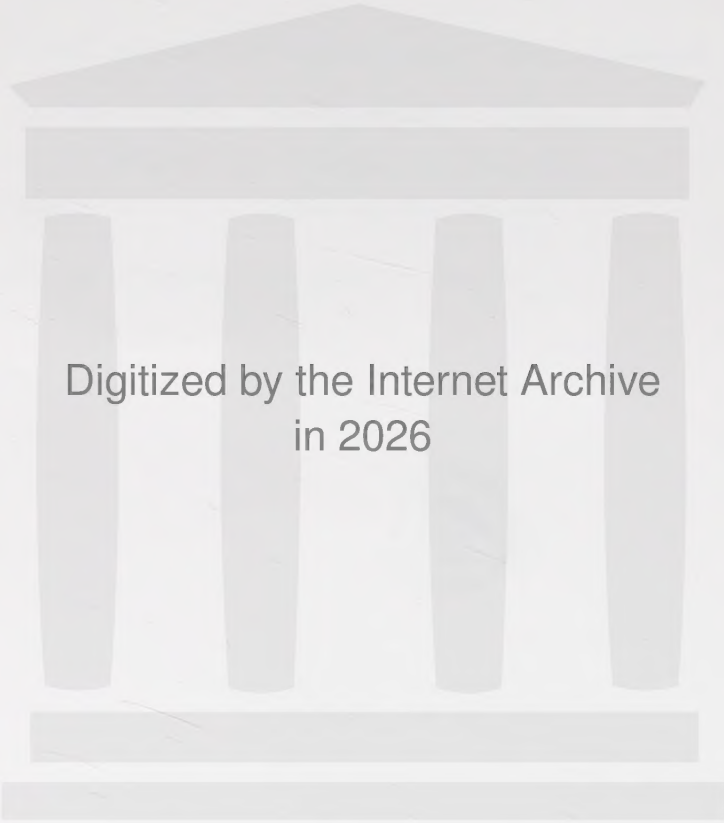
Mitberichterstatter: Professor Dr. E.Buchborn

Dekan: Professor Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 1977



Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0048

Herrn Professor Dr.P.C.Scriba möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas der Arbeit und seine geduldige Hilfsbereitschaft bei der Ausarbeitung. Ebenso meinen Dank an Herrn Privatdozent Dr.A.Souvatzoglou, der durch seine Hilfe bei der konkreten Durchführung der Arbeit und durch seine vielen Anregungen zu ihrem Gelingen beigetragen hat.

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG

B. METHODENTEIL

1. Die radioimmunologische Bestimmung des Luteinisierenden Hormon
2. Das allgemeine Prinzip der radioimmunologischen Bestimmung
3. Die Bestimmung der LH-Serum-Konzentration bei unseren Patienten
4. Die Auswahl unserer Patienten
 - Operationstermin
 - Geschlechtsverteilung
 - Erhebung der klinischen Daten
5. Physiologie, Biochemie und Klinik der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden
 - Physiologie
 - Biochemie
 - Klinik
6. Die Stimulierung der LH-Sekretion durch LRF

C. ERGEBNISTEIL

1. Einleitung
2. Normalbereiche
3. Gruppeneinteilung unserer Patienten
4. Untersuchungsergebnisse
 - Basalwerte
 - Stimulation
 - Zeitlicher Verlauf der Stimulation
 - Stimulation vor und nach Operation
 - - Patienten vor Operation
 - - Patienten nach Operation
 - Stimulation und Gonadenfunktion
 - - Patienten mit Hypogonadismus
 - - Patientinnen in der Postmenopause
 - - Patienten ohne Hypogonadismus
 - Stimulation bei Sellaerweiterung und Chiasmasyndrom

D. DISKUSSION

1. Basalwerte
2. Stimulation
3. Hypogonadismus
4. Operationstermin
5. Ausdehnung der Erkrankung

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURANGABEN

Abkürzungen

FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HVL	Hypophysenvorderlappen
LH	Luteinisierendes Hormon
LRF	Luteinisierendes Hormon Releasing Factor
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
PBI	Proteingebundenes Jod
T ₃	Trijodthyronin

A EINLEITUNG

Die Entwicklung spezifischer Labormethoden zur Abgrenzung normaler physiologischer von pathologischen Reaktionen der menschlichen Körperfunktionen in Korrelation mit den klinischen Erscheinungen bestimmter Krankheitsbilder einerseits und deren diagnostischer Absicherung andererseits hat in den vergangenen Jahren zunehmende Bedeutung bekommen und zu einer schnell zunehmenden Verfeinerung der Labormethoden geführt.

Bezüglich unserer Untersuchungen über die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden - Funktion war die Entwicklung und Weiterentwicklung der radioimmunologischen Bestimmung kleinster Konzentrationen von körpereigenen Hormonen bis in den Bereich von pico- und nano-Gramm von wesentlicher Bedeutung. Die spezifische Bestimmung der von der Hypophyse produzierten Hormone LH, FSH u.a. konnte neben der Verfeinerung der pathologisch-anatomischen Kenntnisse der Beziehungen Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden unser Wissen über die Sexualregulation und deren Pathologie erweitern. Die Isolierung, Sequenzbestimmung und schließlich Synthetisierung von Hormonen - in unserem Falle der Synthetisierung des LRF durch eine Arbeitsgruppe um Schally (1) - brachte die Grundlage für die spezifische Stimulation der jeweils nachgeordneten Hormone beim gesunden und kranken Menschen. Diese verschiedenen Entwicklungen sollen in unserer Untersuchung von Patienten mit gesicherten Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus und/oder der Hypophyse angewandt werden und deren Ergebnisse mit den bestehenden klinischen Symptomen korreliert werden.

Nach der allgemeinen Feststellung führen die Patienten mit Tumoren im Bereich des Hypothalamus und/oder der Hypophyse zu einem großen Anteil nicht die hormonellen Dysregulationen und ihre direkten somatischen Erscheinungen zum Arzt, sondern die infolge des Größenwachstums des Tumors folgenden Verdrängungserscheinungen des Nervus opticus und die damit verbundenen Sehbehinderungen und Gesichtsfeldausfälle (2,3). Ebenso gesichert erscheint, daß von den hormonellen Ausfällen die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden - Achse mit den Symptomen der Dys-/Amenorrhoe bei der Frau und Libido- und Potenzverlusten beim Mann zeitlich am ehesten betref-

fen ist (2,3).

In der frühen Durchführung eines klinischen Tests zur Messung der LH-Sekretion nach Stimulation mit LRF könnte sich für diese Patienten eine frühere und verbesserte Möglichkeit der Krankheitserkennung und damit ein Schritt zur Behandlung ihrer Erkrankung ergeben.

B METHODENTEIL

1. Die radioimmunologische Bestimmung des Luteinisierenden Hormons

Bis vor einigen Jahren konnten die Wirkungen von Hormonen auf das Endorgan allein über biologische Methoden gemessen werden. Durch Gabe von aus Hypophysen gewonnenem Luteinisierendem Hormon (LH) wurde zum Beispiel der Schwund von Ascorbinsäure im Ovar gemessen. Dabei wirkten allerdings auch die übrigen Gonadotropine auf das Endorgan ein und schränkten somit die Aussage über die Wirkung des LH ein.

Die Entwicklung der radioimmunologischen Bestimmung brachte eine wesentliche Verbesserung dadurch, daß die einzelnen Substanzen direkt im Serum und vor allem spezifisch bestimmt werden können. Mit dieser Methode können noch Konzentrationen bis in den Bereich von nano-(10^{-9}) und pico-(10^{-12})-gramm gemessen werden.

2. Das allgemeine Prinzip der radioimmunologischen Bestimmung

Die radioimmunologische Bestimmung der Konzentration bestimmter Substanzen läßt sich kurz folgendermaßen beschreiben: zwischen einem radioaktiv markierten und einem nicht markierten Antigen, die sich immunologisch nicht voneinander unterscheiden dürfen, stellt sich mit einem spezifischen Antikörper nach dem Massenwirkungsgesetz ein Gleichgewichtszustand her, in dem der gebundene Antigen/Antikörper-Komplex sowie freies nicht markiertes Antigen und markiertes Antigen vorliegen. Begrenzt man die Menge der Antikörper, kann man davon ausgehen, daß sie sämtlich in gebundenem Zustand vorliegen. Bei der radioimmunologischen Bestimmung arbeitet man zusätzlich mit einer begrenzten und bekannten Menge von markiertem Antigen. Wird das zu untersuchende nicht markierte Antigen hinzugegeben, löst es, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat, das markierte Antigen aus dem Komplex und geht in ihn selbst ein. Je größer die Konzentration des nicht markierten Antigens ist, umso mehr markierte Antigenteilchen werden sich in freier Lösung befinden. Nach Entfernung der Antigen/Antikörper-Komplexe aus der Lösung ist es möglich, an der Höhe der in Lösung verbliebenen Radioaktivität die Konzentration des zugegebenen freien Antigens zu bestimmen. Zu diesem Zweck werden Eichkurven mit standar-

disierten Mengen von nicht markiertem Antigen aufgestellt, an denen sich die Konzentration des jeweils zugegebenen Patienten-Antigens ablesen läßt (4,5,6).

3. Die Bestimmung der LH-Serum-Konzentration bei unseren Patienten

Die Bestimmung der Serumkonzentration des LH bei unseren Patienten wurde nach der im endokrinologischen Labor der II. Medizinischen Klinik der Universität München entwickelten radioimmunologischen Methode durchgeführt. Diese Methode wurde dort routinemäßig angewendet, durch Qualitätskontrollen sind vergleichbare Werte garantiert. Als Antigen wurde eine LH-Präzipitation aus menschlichen Hypophysen mit einer biologischen Aktivität von 3.7 NIH-LH-S₁ benutzt.

Die Antikörper gegen LH wurden durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen.

Genaue Angaben über die Methode sind der Arbeit von A. Souvatzoglou (6) zu entnehmen.

4. Die Auswahl unserer Patienten

Unsere Patienten befanden sich zur Zeit der Untersuchung entweder in stationärer oder ambulanter Behandlung an der II. Medizinischen Klinik der Universität München. Bei einem Patienten (F.D.) wurde die LRF-Belastung freundlicherweise von den Kollegen der Neurochirurgischen Klinik der Universität München durchgeführt.

Bei allen Patienten war eine Erkrankung der Hypophyse und/oder des Hypothalamus gesichert. Diese Erkrankungen zeigen in einem unterschiedlichen Ausmaß das klinische Bild eines Hypogonadismus (siehe auch Tab.1)

- Operationstermin

Bei 19 der Patienten war bereits eine Operation im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus durchgeführt worden, deren Zeitpunkt zwischen 1944 und 1972 lag. Letzteres dann, wenn sich die Patienten noch in direkter postoperativer Behandlung befanden. Beim Rest (N = 10) der Patienten war die hypophysäre und/oder hypothalamische Erkrankung aufgrund der klinischen (Hypogonadismus, Hypothyreose, NNR-Insuffizienz, Status und Anamnese), chemischen (PBI, T₃-in vitro-

Art der Erkrankung	Zahl	prä- operativ	post- operativ
Kraniopharyngeom	2	-	2
Spongioblastom	1	-	1
Pinealom	1	-	1
Ungeklärte hypothalam. Erkrankung	2	2	-
Hormoninaktive Hypophysen- adenome	17	4	13
Nelsontumor	2	2	-
Akromegalie	1	-	1
Diabetische Retinopathie	1	-	1

Tab.1: Diagnose, Häufigkeit und Einstufung bezüglich Operation bei unseren Patienten

Test, Steroide) oder physikalischen (Sella-Röntgen, ophthalmologischer Befund) Befunde gestellt worden, eine Operation jedoch nicht oder noch nicht vorgenommen worden.

- Geschlechtsverteilung

17 der Patienten waren Männer (präoperativ 6, postoperativ 11), 10 der Patienten waren Frauen (präoperativ 2, postoperativ 8). Das Alter der Patienten lag bei den Männern zwischen 21 und 65 Jahren, bei den Frauen zwischen 12 und 59 Jahren.

- Erhebung der klinischen Daten

Neben der Auswertung der Krankengeschichten wurde ein speziell für diese Untersuchung aufgestellter Fragebogen angewendet, der neben den Daten zur Person besonderen Wert auf die Merkmale zur Beurteilung des Hypogonadismus legte.

Bei den Männern waren diese Merkmale:

Stimmbruch, Haarwuchs (sekundärer), Geschlechtsverkehr: Beginn, Häufigkeit früher und in letzter Zeit, Pollutionen, Erektionsfähigkeit, Entwicklung der Libido.

Bei den Frauen waren diese Merkmale:

Menarche, Menopause, Datum der letzten und vorletzten Periode und deren Regelmäßigkeit, Amenorrhoe, Geburten, Unterleibsoperationen.

Die Erhebung und Beurteilung dieser anamnestischen Daten war manchmal wegen der subjektiven Ausprägung der Antworten, besonders Einschätzung des Geschlechtsverkehrs, der Erektionsfähigkeit und der Libido betreffend, nicht leicht,

in der Gesamteinschätzung über das Vorliegen oder das Fehlen eines Hypogonadismus kam jedoch bis auf eine Patientin (S.F.) eine ausreichende Sicherheit zustande. Diese eine Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung 45 Jahre alt, hatte seit 7 Jahren keine Menses, vorher in unregelmäßigen Abständen gehabt. Es mußte trotz der theoretischen Möglichkeit der Menopause wegen ihrer Erkrankung an Akromegalie ein Hypogonadismus angenommen werden.

5. Physiologie, Biochemie und Klinik der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden

- Physiologie

An der Produktion der Gonadotropine und der Aufrechterhaltung eines physiologischen Normalzustandes sind der Hypothalamus, die Hypophyse und die Gonaden (Ovar, Hoden) beteiligt. Die Verbindung zwischen diesen Organen wird durch Hormone hergestellt.

Die Einführung der Vorstellung der Kybernetik über den Regelkreis mit den Begriffen von Induktion und Rückkoppelung konnten in ihrer Anwendung auf die gegenseitige Abhängigkeit der Organe der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse deren Verständnis wesentlich verbessern. Das Schema in Abbildung 1, ursprünglich die Schilddrüse betreffend, soll dies erläutern (siehe S.8).

- Biochemie

Die Struktur des im Hypothalamus produzierten Luteinisierenden Hormon Releasing Factor (LRF) wurde von einer Arbeitsgruppe um Schally (1) aufgeklärt und liegt in synthetisierter Form vor. (Das synthetisierte LRF für unsere Untersuchung wurde von der Firma Hoechst zur Verfügung gestellt.) Es handelt sich um ein Dekapeptid mit dem Molekulargewicht von 1181, das in der Lage ist, die Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse zu stimulieren.

Das in der Hypophyse produzierte und gespeicherte LH ist ein Glykoprotein, das sich aus zwei chemisch verschiedenen Untereinheiten zusammensetzt. Die Alpha-Einheit stellte sich als unspezifische, mit anderen Glykoproteohormonen (FSH, TSH) gemeinsame Komponente heraus, während die Beta-Einheit die wirkungsspezifische Komponente darstellt. Das Molekulargewicht des LH beträgt etwa 27 000.

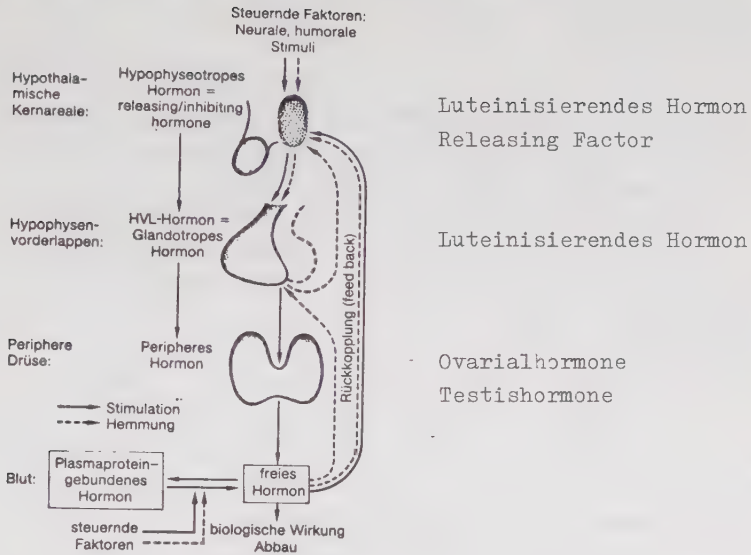


Abb.1: Steuerung und Regelung der Sekretion glandotroper Hormone. (aus: W.Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, 3.Auflage, 1976. Die am Rande der Abbildung angeführten Hormone betreffen die in dieser Arbeit untersuchte Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse)

Das LH induziert beim Mann in den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens die Produktion der Androgene (wichtig für Spermatogenese, Libido, Potenz etc.), bei der Frau die Bildung der Oestrogene in den Follikeln des Ovars (die Bedeutung anderer Hormone, z.B. des FSH wurde hier der Vereinfachung halber nicht erwähnt).

- Klinik

(Es sollen hier kurz die Krankheitsbilder, die bei den untersuchten Patienten vorliegen, besprochen werden)

- - Hypophysenvorderlappenadenom ohne hormonelle Aktivität

Als hormoninaktive Hypophysentumoren werden solche Tumoren der Hypophyse bezeichnet, bei denen durch die klinische Symptomatik und Untersuchungen ein Tumor bestätigt ist, bei

denen jedoch eine Vermehrung oder Verminderung der glando- oder somatotropen Hormone nicht festgestellt werden konnte. (Siehe auch Anm.)

- - Nelsontumor

Bei ca. 10 - 15 % aller wegen Cushing-Syndrom beidseits adrenaletomierten Patienten kommt es zu einem HVL-Adenom, das vermutlich durch die andauernde Stimulierung des HVL durch Corticotropin Releasing Factor induziert wird. Neben der druckbedingten Sellavergrößerung, einem hohem ACTH-Spiegel im Blut und der damit einhergehenden Hyperpigmentierung kann auch Hypogonadismus vorliegen (2).

- - Akromegalie

Das Wachstum der Akren und die sonstigen Symptome bei der Akromegalie ergeben sich aus einer excessiven Steigerung der Growth-Hormon - Produktion im Erwachsenenalter. Nach Angaben in der Literatur ist der Hypogonadismus ein frühes Kennzeichen der Erkrankung; seine Häufigkeit wird mit 57 - 90 % bei Frauen und mit 33 % (Potenzverlust) - 66 % (Libido-verlust) bei Männern angegeben (3,8).

- - Diabetische Retinopathie

Bei der untersuchten Patientin war seit 1959 ein Diabetes mellitus bekannt, der zu Visuseinschränkungen geführt hatte. Um der Progression des Diabetes mellitus und der diabetogenen Retinopathie vorzubeugen, wurde 1971 eine Hypophys-ektomie durchgeführt (9,10). Die Patientin hatte 6 Monate vor und seit der Operation keine Menses gehabt.

- - Kraniopharyngeom

Das Kraniopharyngeom ist eine Wucherung von Epithelzellen der Rathke'schen Tasche, das intrasellär oder im Bereich

Anmerkung:

Durch neuere Arbeiten von K. von Werder am gleichen Institut wurde die Charakterisierung dieser Tumoren als "hormoninaktive" weiter eingeschränkt, als dies zum Zeitpunkt unserer Untersuchung gemacht wurde. Er schreibt: "Der Prolaktin-produzierende Tumor kommt nicht nur bei der Frau, sondern auch beim Mann vor und stellt überhaupt, wie sich erst kürzlich gezeigt hat, den am häufigsten vorkommenden endokrin aktiven Hypophysentumor dar." und "Hyperprolaktinämische Frauen sind in der Regel amenorrhöisch oder haben zumindest anovulatorische Zyklen. Sowohl beim Mann als auch bei der Frau kommt es zu einer Verminderung von Libido und Potenz. Dies beruht nicht allein auf der Störung der Gonadotropin-Sekretion, sondern auf einem spezifischen Effekt des Prolaktins." (7)

des Infundibulums lokalisiert ist und sich somit intrasellär oder suprasellär entwickeln kann. Sekundärer Hypogonadismus wird in der Literatur in 20 - 30 % der Fälle angegeben (2,3).

- - Pinealom

Bei der Patientin (G.E.) lag eine suprasellär gelegene Metastase eines Pinealoms vor, die operativ entfernt worden war. Bei der Operation war der Hypophysenstiel durchtrennt worden, da er vom Tumor rundum umwachsen war. Die Patientin war in einem Alter von 12 Jahren noch prämenstruell.

- - Spongioblastom

Die Patientin (S.R.) war wegen eines Spongioblastoms im Gebiet des Hypothalamus operiert worden, sie zeigte Sehschwäche, seit ca. einem Jahr vor der Operation war sie amenorrhöisch gewesen.

- - Hypothalamische Erkrankungen ohne Tumornachweis

Der eine Patient (G.J.) war seit 1962 wegen Ausbleiben der sekundären Geschlechtsentwicklung behandelt worden, seit 1967 wurde er mit Testosteronpräparaten und Novothyral substituiert. Beim zweiten (K.M.) trat seit 1969 ein Diabetes insipidus auf, von dem aus bei sonst negativen klinischen Zeichen auf eine hypothalamische Erkrankung geschlossen wurde.

6. Die Stimulierung der LH-Sekretion durch LRF

Die Untersuchung fand jeweils unter Grundumsatzbedingungen statt, d.h. die Patienten waren nüchtern geblieben und waren vor der ersten Blutentnahme nicht aufgestanden. Die Untersuchung wurde mit geringen Abweichungen um 9 Uhr morgens begonnen.

Den Patienten wurden 25 µg synthetisches LRF in wässriger Lösung schnell i.v. injiziert, nachdem ihnen 15 Minuten vorher und direkt vor der Injektion 2 Blutproben zur Bestimmung der LH-Ausgangswerte entnommen worden waren. Nach der Injektion wurde nach 10, 20, 30, 40, 60, 75, 90, 120, 150 und 180 Minuten jeweils wieder Blut abgenommen. In der Zwischenzeit wurde die liegende Infusionsnadel mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten, wobei pro Untersuchung ca. 300 - 400 ml Kochsalz benötigt wurden. Eine Verdünnung der entnommenen Proben durch die Infusionslösung wurde durch kurzes Abtropfen von etwas Blut aus der Infu-

sionsnadel vermieden.

Bei den Untersuchungen konnten keine klinischen Nebenwirkungen, die auf die Injektion des LRF zurückzuführen wären, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Änderung der Kreislaufparameter festgestellt werden.

Nach Abnahme wurden die Proben zentrifugiert, vom Plasma exakte Mengen abgemessen, die bis zur serienmäßigen radioimmunologischen LH-Bestimmung eingefroren wurden.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des endokrinologischen Labors der II. Medizinischen Klinik der Universität München möchte ich an dieser Stelle für die Durchführung der radioimmunologischen Bestimmung des LH herzlich danken, ebenso für die vielen Hinweise, die sie mir in der praktischen Laborarbeit gegeben haben

C ERGEBNISTEIL

1. Einleitung

Unsere Aufgabe war es, 27 Patienten mit gesicherten Erkrankungen des Hypothalamus oder der Hypophyse, die sich in Behandlung bei der II. Medizinischen Klinik der Universität München befanden, mittels LRF-Belastung und Bestimmung der Basalwerte und stimulierten Werte von LH auf eine Insuffizienz der Gonadotropinsekretion zu untersuchen.

Der sekundäre Hypogonadismus ist ein Frühsymptom solcher Erkrankungen und wird ausgelöst durch die Verdrängung der Gonadotropin produzierenden Zellen des HVL und deren Minderefunktion. Eine andere Möglichkeit ist die fehlende Regulation in der Sekretion der Gonadotropine durch eine Beeinflussung der Ansprechbarkeit z.B. der HVL-Zellen auf LRF oder die Verlegung der physiologischen Bahnen durch Kompression des Hypophysenstiels.

Daß die Feinregulation der Gonadenfunktion mit der Fähigkeit zum sogenannten 'spiking', d.h. dem spontanen Ansteigen der LH-Sekretion durch den HVL zusammenhängt, hat sich inzwischen weitgehend durchgesetzt (6,11). Allein die Messung der Basalwerte erscheint wegen des Zusammenspiels mehrerer Stationen (Hypothalamus, Hypophyse, Gonaden) und der bekannten Variabilität der einzelnen Basalwerte (Spiking des LH, typische Hormonverlaufskurve während der Periodendauer bei der Frau) keine ausreichende Methode, um die Gonadotropinabhängigkeit eines klinisch aufgetretenen Hypogonadismus zu bewerten. Stimulation des LH durch LRF, d.h. die Beurteilung der Reserven der Sekretion von LH, könnte ein Schritt voran sein zu einer genaueren Differenzierung des Hypogonadismus.

2. Normalbereiche

Grundlage für die Einschätzung von Basalwerten des LH und der stimulierten Werte von LH nach LRF-Injektion bei Patienten mit Erkrankungen im Bereich der Hypophyse und/oder des Hypothalamus ist die Kenntnis der Basalwerte und ihrer statistischen Verteilung bei einem Vergleichskollektiv ohne endokrinologische Erkrankung einerseits und die Kenntnis des Verlaufs der LH-Sekretion nach Stimulation durch LRF andererseits.

Am endokrinologischen Labor der II. Medizinischen Klinik der Universität München wurden diese Normalbereiche bestimmt. Die Ergebnisse sollen für diese Arbeit übernommen werden (6)

Drei wesentliche Faktoren müssen zur Beurteilung der Ergebnisse unserer Untersuchung bekannt sein:

a. Die normalen LH-Spiegel für die verschiedenen Untersuchungsgruppen (Männer, Frauen, Frauen in der Postmenopause).

"Die Serum-LH-Spiegel in unserem Normalkollektiv sind in der Größenordnung und in ihrer statistischen Variabilität mit den in der Literatur mitgeteilten Werten vergleichbar. Bei eugonadalen Männern ($N = 39$, 19 - 62 Jahre) fanden wir $4,09 \pm 1,26$ ng/ml ($\bar{x} \pm s$), bei Frauen mit normalem Zyklus ($N = 12$, 21 - 46 Jahre) $4,5 \pm 1,65$ ng/ml und bei Frauen in der Postmenopause ($N = 9$, 45 - 69 Jahre) $16,84 \pm 7,03$ ng/ml." (6, Seite 42)

b. Höhe des LH-Anstiegs nach LRF-Injektion bei einem Normalkollektiv:

"Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen, daß durch eine schnelle Injektion von 25 μ g synthetischen LRF ein Anstieg des Serum-LH-Gehalts erfolgen kann, wobei das Δ LH_{max} mehr als 2,5 ng/ml beträgt. Dies erlaubt in Form eines Stimulationstestes die hypophysäre "LH-Reserve" zu beurteilen." (ebd., Seite 75)

c. Der LH-Anstieg muß in zeitlichem Zusammenhang mit der LRF-Injektion stehen:

"Normalpersonen zeigen nach 25 μ g LRF i.v. (...) einen steilen Anstieg des Serum-LH-Gehaltes mit dem Gipfel nach 20 - 40 Minuten, dem ein flacherer Abfall folgt." (ebd., Seite 74)

Ob eine positive Stimulation vorliegt, soll in unserer Untersuchung nach diesen Kriterien entschieden werden.

3. Gruppeneinteilung unserer Patienten

Neben den oben angeführten Krankheitsbildern, die zur Interpretation einzelner Untersuchungsergebnisse herangezogen werden sollen, wollen wir uns speziell an folgendes Kriterium halten, das für alle Krankheiten von besonderer Bedeutung war, den Hypogonadismus. Wie beschrieben ist dieser ein häufiges und frühes Symptom von Erkrankungen im Bereich

des Hypothalamus und der Hypophyse. Wir orientieren uns an den klinischen Kriterien, die wir aus unserer gleichzeitig mit der Stimulation durchgeführten anamnestischen Befragung und aus den vorliegenden Krankenunterlagen erhalten haben.

Weiter wollen wir die Patienten einteilen in eine Gruppe vor Operation und eine Gruppe nach Operation und die Stimulierbarkeit vergleichen. Zur Operation im Hypophysen-/Hypothalamus-Bereich ist zu bemerken, daß mit Verfeinerung der Operationsmethoden immer mehr versucht wird, Teilresektionen z.B. von Tumoren durchzuführen und das restliche Gewebe zu schonen, wodurch die Funktionsfähigkeit nach Operation erhalten werden soll, die vorher aufgetretene Druckwirkung z.B. eines Tumors aber ausgeschaltet wird (12, 13).

Schließlich sollen noch der LH-Anstieg und einige andere Symptome wie Vorhandensein einer röntgenologisch festgestellten Sellaerweiterung und des Chiasmasyndroms korreliert werden.

Damit erhalten wir folgende Gruppen:

- a. Patienten mit Hypogonadismus
- b. Patienten ohne Hypogonadismus
- c. Patienten vor Operation
- d. Patienten nach Operation
- e. Patienten mit und ohne Sellaerweiterung bzw. Chiasmasyndrom.

4. Untersuchungsergebnisse

- Basalwerte

12 der 27 Patienten zeigten, vor Belastung mit LRF, basale LH-Spiegel im Normbereich (= 44 %). Als Basalwert wurde jeweils der höhere der 15 Minuten und direkt vor der LRF-Injektion entnommenen Blutproben hergenommen.

9 dieser 12 Patienten hatten klinisch einen Hypogonadismus. 8 Patienten waren bereits operiert worden. Das Hypothalamus-Hypophysen-System war also in der Lage, trotz der klinischen Kennzeichen eine normale Basalsekretion von LH aufrechtzuhalten.

9 dieser Patienten erwiesen sich als stimulierbar.

3 weitere Patienten (K.M.(8), S.F., K.M.(24)) hatten Basal-

werte, die knapp unterhalb der oben angegebenen Normbereiche lagen. Sie erwiesen sich nach LRF-Injektion als stimulierbar.

Von den beiden Frauen in der Postmenopause hatte eine (B.A.) erniedrigte Basalwerte (keine Stimulierbarkeit), die andere (S.R.) normale Basalwerte (stimulierbar).

- Stimulation

Bei 12 der 27 Patienten konnte mit der Injektion von 25 μ g LRF eine Stimulation der LH-Ausschüttung im Sinne der oben angegebenen Kriterien erreicht werden. 9 dieser 12 Patienten waren die gleichen, bei denen auch die Basalwerte im Normbereich lagen. Die 3 übrigen hatten gering unter diesem Bereich liegende Normalwerte. 3 Patienten mit Basalwerten im Normbereich zeigten allerdings keine ausreichende Stimulation.

- Zeitlicher Verlauf der Stimulation

Die Spitzen der gemessenen LH-Spiegel nach der LRF-Injektion lagen, wie es auch in der Literatur angegeben wird (14), zwischen 10 Minuten und 40 Minuten, wobei die Zahl der Patienten mit 20 Minuten (N = 4) und 30 Minuten N = 6) gegenüber denen mit 10 Minuten und 40 Minuten (je N = 1) deutlich überwog.

Einige Patienten (V.F., W.K.) zeigen auf die LRF-Belastung zwar einen deutlichen und zeitgerechten Anstieg der LH-Sekretion, deren Höhe erreichte allerdings nicht die für eine als normal zu bezeichnende Stimulation erforderlichen Werte (siehe auch Tab.3)

	10 Min	20 Min	30 Min	40 Min
Patienten- zahl	1 (8%)	4 (34%)	6 (50%)	1 (8%)

Tab.3: Zeitpunkt des Stimulationsmaximums

Nr.	Name	m/w	Alt	Op.	Krankh.	Hypog.	Sella	Chias	O - W	Anstieg abs/%	Stim +/-
1	A.H.	m	65	post	Adenom	+	+	+	3,0 n 1,0/133	-	
2	B.A.	w	59	post	Adenom	pm	+	+	1,9 - 1,6/184	-	
3	B.K.	m	57	post	Adenom	+	+	+	0,98 - 0/0	-	
4	B.G.	m	44	prä	Adenom	+	+	-	3,4 n 4,7/238	+	
5	E.I.	m	25	prä	Nelson	-	+	-	4,1 n 7,4/280	+	
6	F.D.	m	53	prä	Adenom	+	+	+	2,1 - 1,25/159	-	
7	H.E.	w	25	post	Diab.Ret.	+	-	-	5,1 n 4,7/192	+	
8	K.M.	w	33	prä	Nelson	+	+	-	2,6(-) 2,7/200	(+)	
9	M.R.	w	36	post	Adenom	+	+	+	1,85 - 0,15/8	-	
10	P.S.	m	58	prä	Adenom	-	+	-	1,8 - 0,45/125	-	
11	P.F.	m	54	post	Adenom	+	+	+	2,1 - 0,4/119	-	
12	P.J.	m	54	post	Adenom	+	+	+	2,2 - 0,2/109	-	
13	R.S.	w	29	prä	Adenom	prim	+	+	2,9 n 7,35/355	+	
14	R.H.	m	22	post	Adenom	+	+	+	3,2 n 11,8/470	+	
15	S.F.	m	34	post	Adenom	+	+	+	0,77 - 0,38/150	-	
16	S.F.	w	45	post	Akrom	+	+	-	2,6(-) 5,6/315	(+)	
17	S.G.	m	62	post	Adenom	-	+	+	5,0 n 9,75/295	+	
18	S.R.	w	53	post	Adenom	pm,	+	+	12,15 n 10,35/185	+	
19	V.F.	m	61	post	Adenom	+	+	+	2,85 n 1,6/156	-	
20	W.P.	m	22	post	Adenom	+	+	+	6,7 n 4,05/160	+	
21	W.K.	m	55	post	Adenom	+	+	+	5,5 n 1,6/129	-	
22	G.E.	w	12	post	Pinealom	prä	-	+	0,52 - 0,08/115	-	
23	G.J.	m	28	prä	ungekl.	prim	-	-	0,98 - 0,57/158	-	
24	K.M.	m	33	prä	ungekl.	-	-	-	2,38(-)4,42/275	(+)	
25	M.J.	w	18	post	Kranioph.	prim	-	+	0,54 - 0,41/176	-	
26	S.R.	w	32	post	Spongiobl.	+	-	+	4,3 n 8,2/291	+	
27	S.H.	m	21	post	Kranioph.	+	-	+	0,87 - 0,21/124	-	

Tab.2: Personalien, Diagnose, Klinik, Basalwerte (O - W, n = normal) und Stimulation (Anstieg, absolut und in % des Basalwertes) der 27 Patienten mit Erkrankungen im Hypothalamus/Hypophysen-Bereich.

Patient	1.A.H.	2.B.A.	3.B.K.	4.B.G.	5.E.L.	6.F.D.	7.H.E.
- 15	2,7	1,85	0,98	3,4	4,1	2,05	5,1
0	3,0	1,9	0,64	3,05	3,8	2,1	4,9
10	3,25	2,15	0,86	7,2	9,4	3,2	7,4
20	3,3	2,15	0,9	8,1	11,5	-	9,3
30	3,4	2,2	0,98	6,5	-	3,35	9,8
40	3,25	3,5	0,85	-	10,75	3,2	9,6
60	4,0	2,1	0,94	5,9	9,5	3,15	8,8
75	3,0	2,15	0,91	5,4	10,0	3,1	9,2
90	3,1	2,0	-	5,5	8,6	2,95	8,5
120	3,1	2,15	0,93	4,25	7,1	-	8,0
150	1,9	2,15	0,94	4,3	5,8	2,65	7,4
180	3,2	2,3	0,89	-	5,5	2,75	7,3
Δ LH ng/ml max.	1,0	1,4	0,0	4,7	7,4	1,25	4,7
% max	133	184	100	238	280	160	192

Tab.4: LH-Stimulation durch LRF-Injektion bei 27 Patienten mit Erkrankungen im Hypothalamus-/Hypophysen-Bereich

Patient	8.K.M.	9.M.R.	10.P.S.	11.P.F.	12.P.J.	13.R.S.	14.R.H.
- 15	2,55	1,83	1,8	2,1	2,13	2,9	2,8
0	2,6	1,85	1,55	2,05	2,2	2,85	3,2
10	4,25	2,0	1,93	2,5	2,3	7,4	15,0
20	5,1	1,85	2,1	2,45	2,4	10,25	10,0
30	5,3	1,95	2,1	2,45	2,35	10,15	11,25
40	5,0	1,85	2,25	2,5	2,13	9,6	12,5
60	4,25	1,8	2,15	2,3	2,25	9,0	11,5
75	4,0	1,75	2,1	2,4	2,2	8,9	9,6
90	3,7	1,83	2,1	2,45	2,28	8,9	8,4
120	3,6	1,85	2,0	2,15	2,2	8,0	6,9
150	3,15	1,8	1,8	2,13	2,28	7,0	6,7
180	3,25	1,8	2,0	3,4	2,3	6,3	5,5
Δ LH ng/ml max.	2,7	0,15	0,35	1,3	0,2	7,35	11,8
% max	203	125	125	162	109	355	470

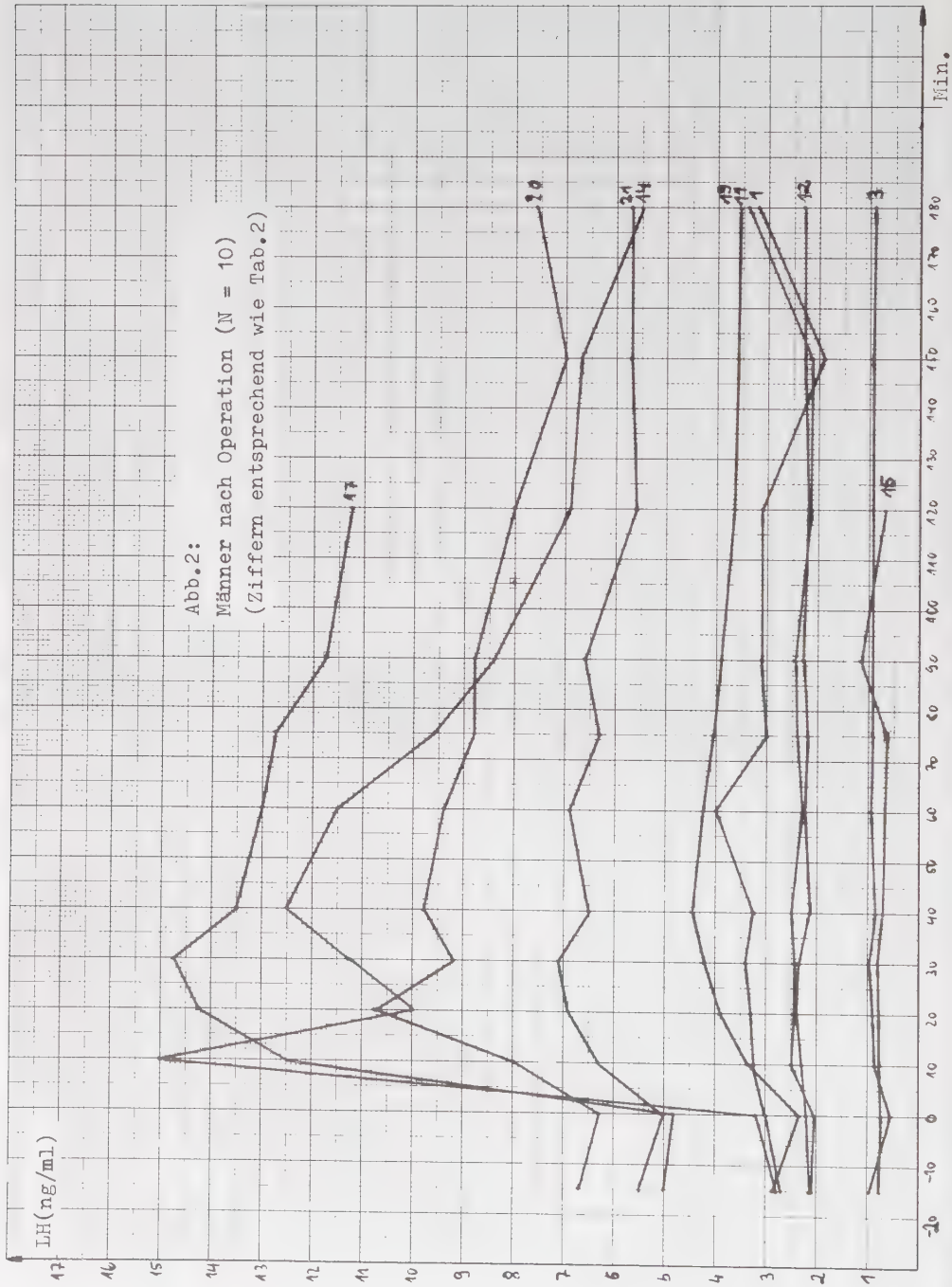
Fortsetzung von Tab.4

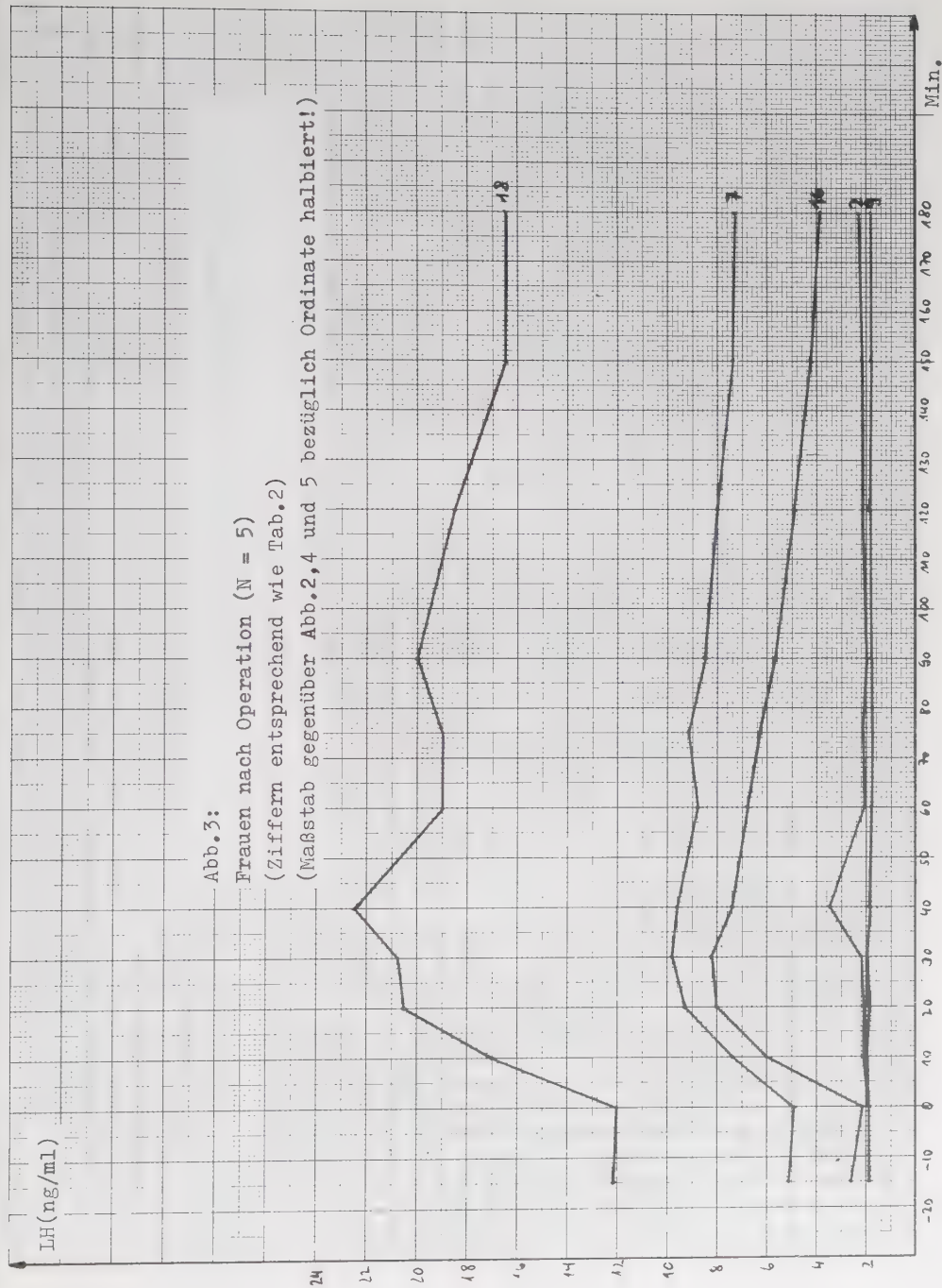
Patient	15.S.F.	16.S.F.	17.S.G.	18.S.R.	19.V.F.	20.W.P.	21.W.K.
- 15	0,77	2,6	5,0	12,15	2,85	6,7	5,5
0	0,73	2,15	4,8	12,0	2,35	6,3	5,0
10	0,79	6,0	12,5	17,0	3,33	8,0	6,3
20	0,79	8,0	14,25	20,5	3,9	10,75	6,9
30	0,8	8,2	14,75	20,75	4,2	9,2	7,1
40	0,72	7,4	13,5	22,5	4,45	9,8	6,5
60	-	6,8	13,0	19,0	4,25	9,4	6,9
75	0,83	6,3	12,75	19,0	4,05	8,8	6,3
90	1,15	5,7	11,75	20,0	3,9	8,8	6,6
120	0,7	4,95	11,25	18,5	3,65	8,0	5,6
150	-	4,2	-	16,5	3,6	7,0	5,7
180	-	3,85	-	16,5	3,65	7,6	5,7
Δ LH ng/ml max.	0,38	5,6	§,75	10,35	1,6	4,05	1,6
% max	150	315	295	185	156	160	129

Fortsetzung von Tab.4

Patient	22.G.E.	23.G.J.	24.K.M.	25.M.J.	26.S.R.	27.S.H.
- 15	0,52	0,97	2,38	0,47	4,3	0,87
0	0,49	0,98	2,38	0,54	4,2	0,8
10	0,52	1,55	4,5	0,94	10,5	1,05
20	0,55	1,55	6,0	0,81	12,0	1,03
30	0,51	1,45	6,8	0,95	12,5	0,97
40	0,55	1,4	5,8	0,77	12,5	1,08
60	0,52	1,18	5,2	0,87	11,0	1,05
75	0,56	1,23	4,4	0,74	12,25	0,98
90	0,60	1,18	4,05	0,76	10,5	1,0
120	0,50	1,13	4,05	0,64	-	0,92
150	0,54	0,98	3,8	0,64	8,8	0,91
180	0,57	1,25	3,5	0,52	8,4	-
Δ LH ng/ml max.	0,06	0,57	4,42	0,41	8,2	0,21
% max	115	158	275	176	291	124

Fortsetzung von Tab.4





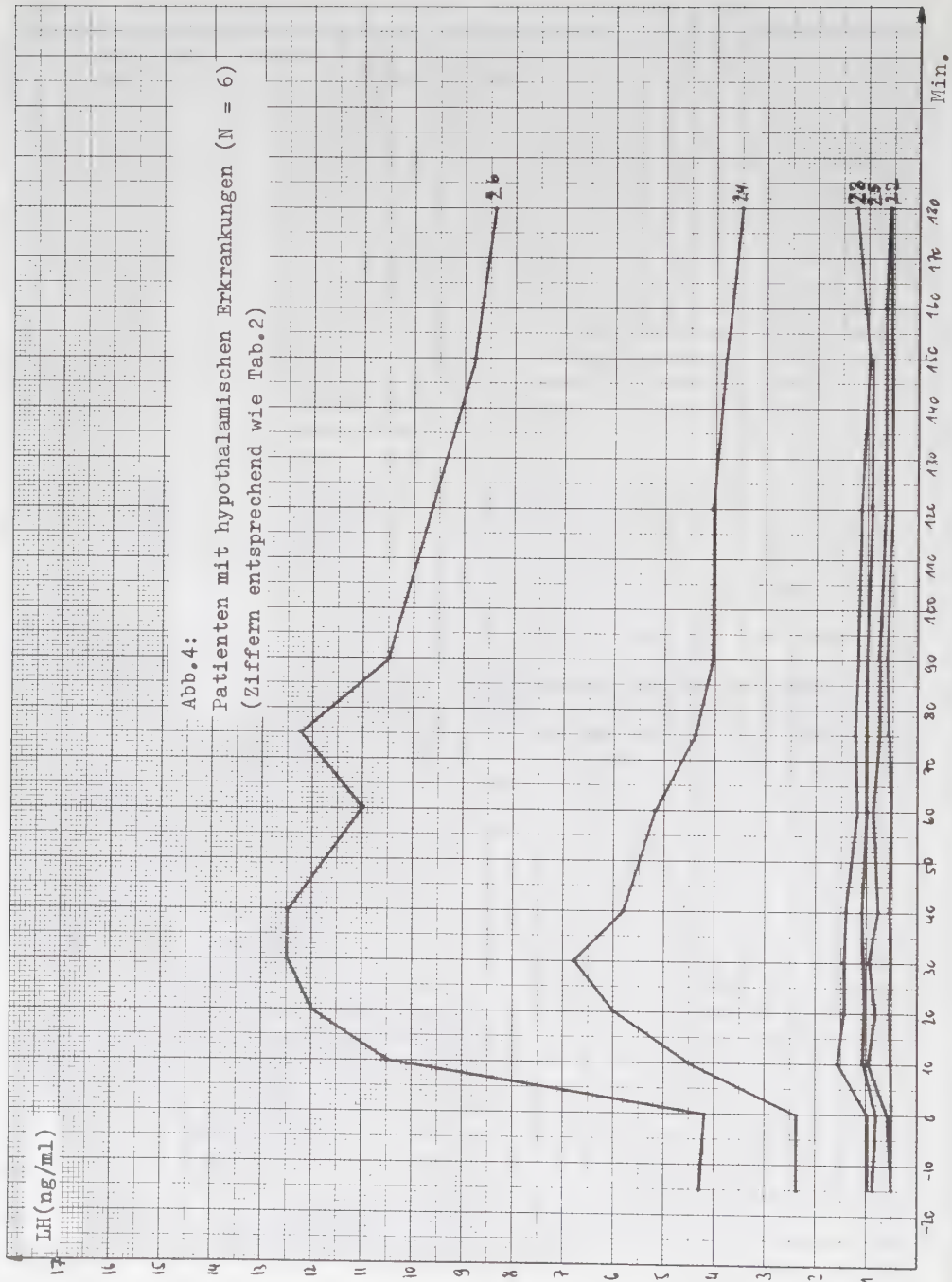
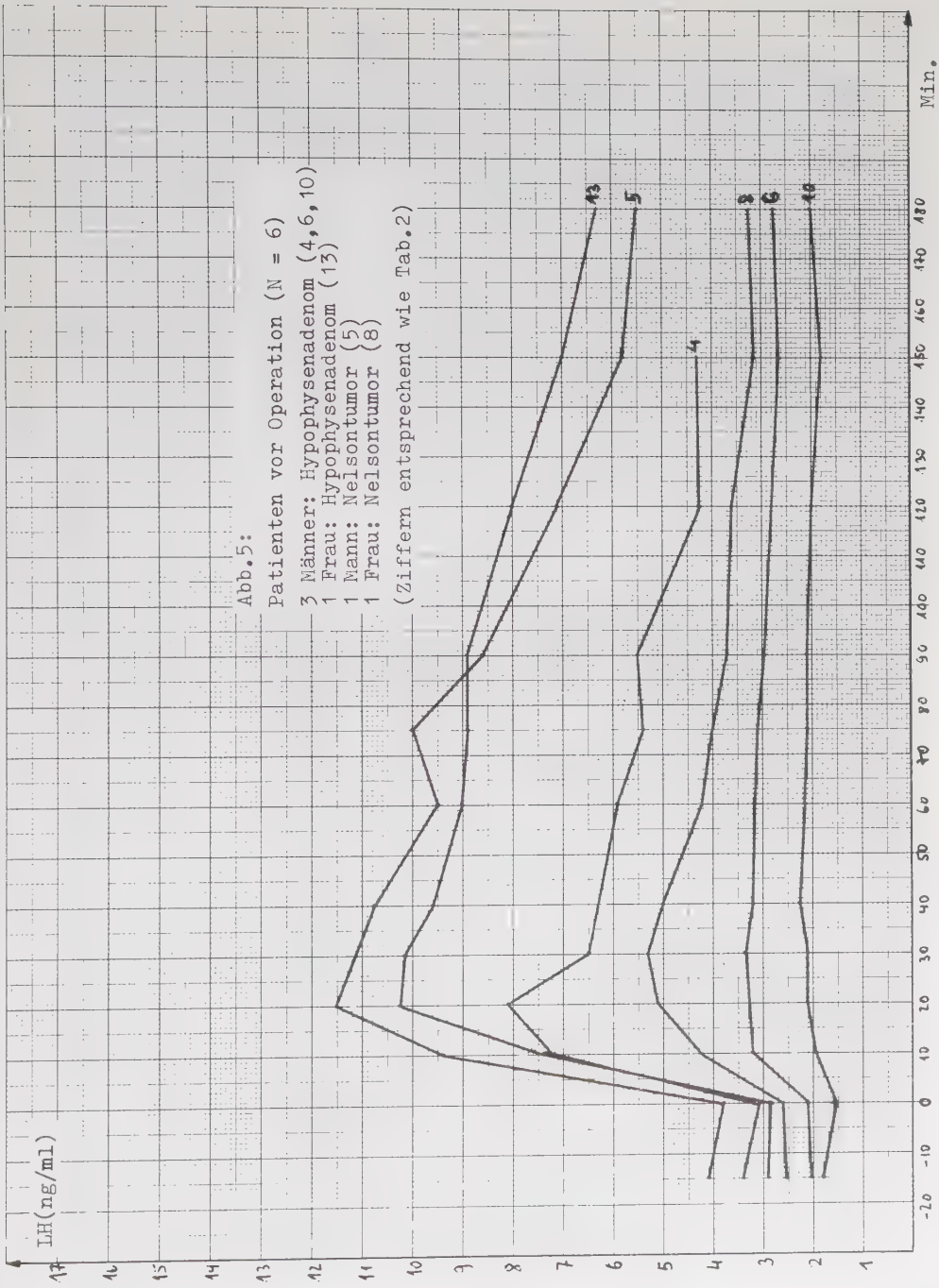


Abb. 4:
 Patienten mit hypothalamischen Erkrankungen (N = 6)
 (Ziffern entsprechend wie Tab. 2)



- Stimulation vor und nach Operation

- - Patienten vor Operation

Die Gruppe der Patienten, bei denen eine Erkrankung der Hypophyse oder des Hypothalamus festgestellt worden war und bei denen noch keine Operation durchgeführt worden war (N = 8), setzt sich zusammen aus 4 Personen mit hormoninaktiven Hypophysentumoren, 2 Patienten mit Nelson-tumoren und 2 Patienten mit hypothalamischen Erkrankungen ohne Tumornachweis.

Insgesamt ergibt sich, daß 5 dieser Patienten stimulierbar sind (62 %). Bei 2 dieser Patienten geht die normale Stimulation allerdings von etwas verringerten Normalwerten aus, es kann deshalb nur in beschränktem Maße von einer Normalfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Systems gesprochen werden.

Beim Patienten K.M. (24, hypothalamische Erkrankung ohne Tumornachweis) lag als Symptom ein zentral ausgelöster Diabetes insipidus, jedoch kein feststellbarer Ausfall der Hypophysen-Conaden-Achse vor. Es kann eine verringerte LRF-Produktion mit erniedrigtem Basalspiegel von LH bei voller Reservefunktionsfähigkeit der Hypophyse auf LRF-Injektion als Möglichkeit angenommen werden. Bei der Patientin K.M. (8) lag die Diagnose Nelsontumor vor, mit Hypogonadismus und röntgenologisch festgestellter Sellaerweiterung.

Bei den 4 Patienten mit Hypophysenadenom waren 2 stimulierbar, nämlich die 2 Patienten mit normalen Basalwerten.

- - Patienten nach Operation

Die Gruppe der Patienten, die vor der LRF-Belastung an Hypophyse oder Hypothalamus operiert worden waren, umfaßt 19 Patienten. Positive Stimulierbarkeit zeigten 7 Patienten (37 %), also deutlich weniger als bei den Patienten vor Operation.

Eine dieser Patienten (S.F., 16 in Tab.2), die wegen Akromegalie operiert worden war, hatte dabei einen Ausgangswert, der sich knapp unterhalb des allgemeinen Normalbereichs befand.

Drei der Patienten, bei denen sich normale Ausgangswerte fanden, zeigten keine ausreichende Stimulation, die Ausschüttung durch die Hypophyse ist also durch LRF-Injektion nicht stimulierbar. Bezeichnenderweise liegt bei diesen

Patienten auch ein Hypogonadismus vor.

Von den 13 Patienten, die wegen Hypophysenadenom operiert worden waren, zeigten 4 (30 %) normale Stimulierbarkeit. Hierbei lag bei 2 Patienten (R.H., W.P.) eine klinisch eruierbare Störung der Gonadenfunktion vor. Eine Patientin war in der Postmenopause (S.R.). Bei einem waren keine Zeichen eines Hypogonadismus festzustellen.

- Stimulation und Gonadenfunktion

Bei der Gonadenfunktion, die wir mit unserem Fragebogen eruierten, wird der Hypogonadismus bei den Männern im wesentlichen als Minderung von Libido und Potenz beschrieben. Nicht in jedem Falle war wegen der subjektiven Einschätzung durch den Patienten die Einstufung einfach. Wir nahmen deshalb zur Beurteilung auch Faktoren wie sekundäre Geschlechtsmerkmale hinzu. Bei den Frauen richteten wir uns nach der Regelmäßigkeit der Menses.

Bei den 27 Patienten konnte folgende Aufteilung gefunden werden:

- - Patienten mit Hypogonadismus (13 Männer, 8 Frauen)
- - 2 Patientinnen in der Postmenopause
- - 4 Patienten, die klinisch keinen Hypogonadismus aufwiesen.

- - Patienten mit Hypogonadismus

Klinisch war bei 21 Patienten (78 %) ein Hypogonadismus zu eruieren. Bei den männlichen Patienten waren es 13 von 17 Patienten (76 %), bei den weiblichen Patienten 8 von 10 Patienten (80 %), also jeweils entsprechende Anteile an unserem Patientengut. 4 unter diesen Patienten zeigten einen primären Hypogonadismus, bzw. war bei einer Patientin (G.E.) im Alter von 12 Jahren bei Zustand nach Operation eines Pinealoms noch keine Menarche eingetreten. Diese 4 Patienten werden wir hier in die Gruppe der Hypogonadalen einbeziehen.

Von diesen 21 Patienten hatten 9 Patienten Basalwerte von LH im Normbereich (43 %), 2 weitere lagen mit ihren Werten knapp unterhalb des Normalbereiches. Sie sollen hier einbezogen werden, da diese beiden Patienten eine normale Stimulation von diesen erniedrigten Werten ausgehend hatten.

Unter Einbeziehung dieser beiden Patienten hatten 52 % der hypogonadalen Patienten normale Basalwerte.

8 der Patienten mit klinisch feststehendem Hypogonadismus waren stimulierbar. D.h., bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit Hypogonadismus von 21 Patienten sind es 38 %. Bei den 3 Patienten mit normalen Basalwerten von LH, die nicht stimuliert werden konnten, ist offenbar die Hypophyse für die Aufrechterhaltung eines normalen Basalspiegels ausreichend funktionsfähig (maximale Stimulation durch LRF?), jedoch nicht in der Lage, auf eine zusätzliche Stimulation mit LRF mit einer Steigerung der LH-Sekretion zu antworten (keine LH-Reserve vorhanden?). Bezüglich der Aufteilung nach Geschlecht und vorhandener oder fehlender Stimulation gab es verschiedene Ergebnisse, wie Tabelle 5 zeigt:

Geschlecht	Zahl	Stimulation	
		positiv	negativ
Männer	13	N = 13 (23%)	N = 10 (77%)
Frauen	8	N = 5 (63%)	N = 3 (37%)

Tab.5: Stimulation bei Hypogonadismus in Abhängigkeit von der Geschlechtszugehörigkeit

- - Patientinnen in der Postmenopause

Von den beiden Patientinnen in der Postmenopause war eine (S.R., 53 Jahre, Zustand nach Operation wegen Hypophysenadenom) bezüglich Basalwert und Stimulation normal.

Die zweite (B.A., 59 Jahre, ebenfalls Zustand nach Operation wegen Hypophysenadenom) hatte dagegen erniedrigte Basalwerte und war nicht stimulierbar.

Bezüglich ihrer Anamnese in der Zeit der Fertilität konnten keine auffallenden Befunde erhoben werden. Beide gaben mehrfache normale Geburten an, es bestanden keine sonstigen Hinweise auf einen Hypogonadismus.

- - Patienten ohne Hypogonadismus

Von den 4 Patienten, die klinisch keinen Hypogonadismus angaben, sind 3 normal stimulierbar (75 %). Dabei interessan-

terweise auch der Patient S.G.(17 in Tab.2) mit Zustand nach Operation wegen Hypophysenadenom mit ausgeprägter Ausdehnungssymptomatik (Sellaerweiterung und Chiasmasyndrom).

Der Patient K.M.(24 in Tab.2) mit ungeklärter hypothalamischer Erkrankung ohne Tumornachweis hat eine knapp unterhalb der Norm liegende Basalsekretion, seine Stimulation ist jedoch normal. Durch den LRF-Stoß scheint die LH-Reserve mobilisierbar zu sein.

- Stimulation bei Sellaerweiterung und Chiasmasyndrom

19 unserer 27 Patienten hatten ein Chiasmasyndrom (mit oder ohne gleichzeitige Sellaerweiterung), d.h. eine (Mit-)Beteiligung hypothalamischer Strukturen lag vor. Von diesen Patienten waren nur 6 stimulierbar (32 %). Dagegen waren von den 5 Patienten, die nur eine röntgenologisch festgestellte Sellaerweiterung zeigten, 4 Patienten stimulierbar (80 %).

D DISKUSSION

Was inzwischen in zahlreichen Untersuchungen festgestellt wurde, daß man mit synthetischem LRF, das schnell i.v. injiziert wird, eine dosis- und zeitabhängige Stimulation der LH-Ausschüttung aus der Hypophyse hervorrufen kann, bestätigte sich in unserer Untersuchung.

Bei Normalpersonen kommt es bei einer Dosierung von 25 μ g LRF nach 10 bis 40 Minuten zu einem Anstieg des LH von mehr als 2,5 ng/ml, welche Höhe ausreicht, um sie von spontanen LH-Schwankungen, die physiologischerweise vorhanden sind ('spiking'), abgrenzen zu können.

Für unsere Untersuchung wurden die Normalbereiche von LH aus anderen Untersuchungen des gleichen endokrinologischen Labors übernommen (6,11).

Die basale Sekretion von LH läßt unter Berücksichtigung des 'spiking' keine klare Aussage über den Funktionszustand von Hypothalamus und Hypophyse bzw. deren Interaktion zu. Gerade bei Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-Bereichs kann, wie unsere Ergebnisse zeigen, eine Basalsekretion aufrechterhalten werden, ohne daß eine Stimulation möglich ist.

1. Basalwerte

Die Basalwerte unseres gesamten Kollektivs waren gegenüber den Angaben, die Souvatzoglou (6) aus einem großen Kollektiv von Patienten ohne endokrinologische Erkrankungen angibt (Männer $4,09 \pm 1,26$ ng/ml, Frauen $4,5 \pm 1,65$ ng/ml, Frauen in der Postmenopause $16,84 \pm 7,03$ ng/ml LH), deutlich erniedrigt. Sie lagen im Durchschnitt bei 2,73 ng/ml LH, also unterhalb der unteren Normgrenze für normale Männer und Frauen (Siehe auch Lit. 15).

Nimmt man eine Aufteilung der Patienten vor, indem wir die Gruppe derer, die im Normbereich liegen und derer, die unterhalb des Normbereichs liegen, trennen, so ergibt sich für die Patienten im Normbereich (N = 11) ein Durchschnittswert von 4,19 ng/ml LH, während der Wert der Patienten, die unterhalb der Norm liegen, 1,59 ng/ml LH beträgt.

Bei dieser Berechnung wurden Männer und Frauen zusammenge-rechnet, da die Normalbereiche nahezu deckungsgleich sind

und weil eine Trennung für unsere Untersuchung nicht erforderlich ist. Die beiden Frauen in der Postmenopause wurden hier nicht mitberechnet, da ihre Normalbereiche einen 2 - 3 mal höheren Wert haben (11).

2. Stimulation

Patienten, die stimulierbar sind, haben mit durchschnittlich 3,84 ng/ml LH deutlich höhere Basalwerte als die Patienten, bei denen sich unter der Stimulierung keine oder keine ausreichenden LH-Anstiege fanden. Deren Durchschnittswert lag bei 1,86 ng/ml LH.

Basalwerte	Zahl	Stimulation	
		positiv	negativ
im Normbereich	12	N = 9 (75%)	N = 3 (25%)
unter Normber.	15	N = 3 (20%)	N = 12 (80%)

Tab.6: Verhältnis von Basalwerten und Stimulation

Auch bezüglich der Zahl der Patienten, deren Basalwerte im Normbereich sind bzw. unterhalb des Normbereichs, ergibt sich aus der Tabelle 6, daß man bei Patienten mit LH-Basalwerten im Normbereich in einem wesentlich höheren Prozentsatz (75 %) eine normale Stimulation erwarten kann als bei den Patienten, deren Basalwert unterhalb des Normbereichs liegt (20%).

3. Hypogonadismus

Nimmt man allein den Hypogonadismus und setzt ihn ins Verhältnis zu den Basalwerten und zur Stimulation, so zeigen sich jeweils nur geringe Unterschiede bei der Gruppe mit klinisch festgestelltem Hypogonadismus oder fehlendem Hypogonadismus. Wie die Tabelle 7 zeigt, liegen die Basalwerte der Patienten mit Hypogonadismus mit 2,6 ng/ml LH leicht unterhalb der Norm, während die der Patienten ohne Hypogonadismus mit 3,32 ng/ml LH im unteren Normbereich liegen. Während von ersteren nur 41 % stimulierbar sind, sind es von der Gruppe ohne Hypogonadismus 60 % (kleine Fallzahl).

Hypogonadismus	Zahl	Basalwerte	Stimulation	
			positiv	negativ
fehlend	5	3,32 ng/ml	N = 3 (60%)	N = 2 (40%)
vorhanden	22	2,62 ng/ml	N = 9 (41%)	N = 13 (59%)

Tab.7: Hypogonadismus in Verhältnis zu Basalwerten und Stimulation

4. Operationstermin

Bezüglich des Zustandes vor oder nach Operation sind die Ergebnisse in Tabelle 8 zusammengefaßt. Wie auch bei Scriba (15) beschrieben wird, liegt bei 75 % der operierten Patienten ein sekundärer Hypogonadismus vor. Während die Basalwerte in beiden Gruppen bezüglich der Höhe vergleichbar sind (2,69 ng/ml bzw. 2,82 ng/ml LH), sind von den Patienten nach Operation nur 37 % stimulierbar, von den Patienten vor Operation jedoch noch 62 %.

Von den Patienten nach Operation zeigten 16 von 17 (94 %) klinisch einen Hypogonadismus, während es vor Operation 5 von 8 Patienten sind (62 %). Erstaunlicherweise sind von den 8 Patienten vor Operation trotzdem 5 Patienten stimulierbar.

Oper.	Zahl	Basalw. ng/ml	Stimulation		Hypogonadismus	
			pos.	neg.	pos.	neg.
prä	8	2,69	N = 5 (62%)	N = 3 (38%)	N = 5 (62%)	N = 3 (38%)
post	19	2,82	N = 7 (37%)	N = 12 (63%)	N = 16 (94%)	N = 1 (6%)

Tab.8: Post-/prä-operativer Zustand im Verhältnis zu Basalsekretion, Stimulation und Hypogonadismus

5. Ausdehnung der Erkrankung

Bezüglich der Ausdehnung der Erkrankung auf Hypophyse (Sellaerweiterung) oder Hypothalamus und/oder Hypophyse (Chiasmasyndrom) ergab sich bei den Basalwerten kein Unterschied. Auch bei der dritten Gruppe, die weder Sellaerweiterung noch Chiasmasyndrom aufwies, lag der Durchschnittsbasalwert an der unteren Normgrenze.

Einen deutlichen Unterschied ergab jedoch die Stimulation, wo von den 5 Patienten mit alleiniger Sellaerweiterung 4 (80%), von den 19 Patienten mit Chiasmasyndrom und/ohne Sellaerweiterung nur 6 Patienten (32%) stimulierbar waren. Von der dritten Gruppe waren es 2 Patienten. Während nur 3 von 5 Patienten (60%) mit alleiniger Sellaerweiterung einen Hypogonadismus zeigten, waren es bei den Patienten mit Chiasmasyndrom 16 von 17 (94 %, ohne die beiden Frauen in der Postmenopause) und von der dritten Gruppe 2 von 3 Patienten. Siehe auch Tabelle 9.

Ausdehnung	Zahl	Basalw. ng/ml	Stimulation		Hypogonadismus	
			pos.	neg.	pos.	neg.
Sellaerw.	5	2,9	N = 4 (80%)	N = 1 (20%)	N = 3 (60%)	N = 2 (40%)
Chiasma mit/ ohne Sella	19	2,38	N = 6 (32%)	N = 13 (68%)	N = 16 (94%)	N = 1 (6%)
Kein Befund	3	2,82	N = 2 (67%)	N = 1 (33%)	N = 2 (67%)	N = 1 (33%)

Tab.9: Ausdehnung der Erkrankung im Verhältnis zu Basalsekretion, Stimulation und Hypogonadismus

Es zeigte sich, daß eine große Anzahl von Patienten, die klinisch einen Hypogonadismus zeigen, Basalwerte im Normbereich aufwies oder daß trotz der Krankheit eine positive Stimulation mit LRF möglich war.

Für diese Tatsachen können folgende Erklärungsmöglichkeiten herangezogen werden:

a. Wie oben erwähnt, konnte inzwischen ein Teil des alten Symptoms "Hypogonadismus bei hormoninaktiven Tumoren" auf einen Hypogonadismus infolge Prolaktinproduzierender Tumoren zurückgeführt werden. Sofern in diesem Falle nicht durch die Druckschädigung oder die operative Manipulation die Fähigkeit der HVL-Zellen zur Sekretion aufgehoben oder wenigstens stark eingeschränkt ist, kann man einen Stimulationsverlauf wie bei Normalpersonen erwarten.

b. Die Sekretion des LH wird physiologisch durch das LRF induziert, das vom Hypothalamus über den Hypophysenstiel in den Hypophysenvorderlappen gelangt. Bei Verlegung des Hypophysenstiels z.B. durch supraselläre Ausbreitung des

Tumors mit Kompression des Hypophysenstiels oder durch operative Durchtrennung des Hypophysenstiels könnte es, sofern noch ausreichend HVL-Gewebe in funktionsfähigem Zustand vorhanden ist, zu einer regulären Antwort auf den jetzt über das arterielle Gefäßsystem dem HVL zugeführten, konzentrierten LRF-Bolus kommen.

c. Wie mehrfach erwähnt, wird die normale Sexualfunktion durch die spontane Feinregulierung zwischen Hypothalamus und Hypophyse reguliert. Hypogonadismus mit all seiner klinischen Symptomatik ist Folge des Nichtfunktionierens dieser Feinreaktion. Wenn jedoch gleichzeitig die Funktion der Hypophyse zur Sekretion nicht grundlegend beeinträchtigt ist, muß es bei schneller LRF-Injektion auch zu einer entsprechenden Antwort des HVL kommen.

Da man bei der Stimulation der LH-Produktion mittels schneller LRF-Injektion nicht nur einen Parameter in der Hand hat wie in dem Falle, wenn man nur die Basalsekretion der Hypophyse mißt, sondern in gewisser Weise die Dynamik der physiologischen Funktionsweise von Hypothalamus und Hypophyse nachahmen und messen kann, können die Ergebnisse dieser Messung zu einer klareren Differenzierung der Ursache der Störung, ob auf hypothalamischer oder hypophysärer Ebene gelegen, kommen.

E ZUSAMMENFASSUNG

Bei 27 Patienten mit bekannten Erkrankungen der Hypophyse oder des Hypothalamus wurde eine Stimulation der LH-Sekretion mittels LRF-Injektion durchgeführt.

Eine eindeutige Korrelation verschiedener Krankheitssymptome mit den gefundenen Basalwerten war nicht festzustellen.

Dagegen erwies sich die Stimulationsmöglichkeit bei Vorliegen eines Hypogonadismus, nach Operation und bei suprasellärer Ausbreitung der Erkrankung als vermindert.

Weiterhin kann die Stimulierung der LH-Sekretion durch LRF-Injektion je nach Normalität oder Senkung von Basalwert und/oder Stimulationswert die Ursache eines bestehenden Hypogonadismus näher differenzieren.

F LITERATURANGABEN

1. Schally, A.V., A.Arimura, A.J.Kastin, H.Matsuo, Y.Baba,
T.W.Reding, R.M.G.Nair, L.Debeljuk and W.F.White:
Gonadotropin - Releasing hormones: One peptide regulates
secretion of luteinizing and follicle stimulating hor-
mones.
Science 173, 1036, 1971
2. Dirr, E.:
Prä- und postoperative endokrine Ausfälle bei Hypophy-
sentumoren
Dissertation, München 1970
3. Schwarz, K.:
Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren
in: Oestrogene. Hypophysentumoren. Springer-Verlag Ber-
lin, Heidelberg, New York 1969
4. Müller, H. und E.H.Graul:
Diagnostik mit Radioimmunoassays
Deutsches Ärzteblatt 12, 854, 1974
5. Graul, E.H. und H.Müller:
RIA - eine neue Labormethode in Klinik und Forschung
Deutsches Ärzteblatt 37, 2309, 1976
6. Souvatzoglou, A.:
Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen LH-
Bestimmung und der Stimulation der LH-Sekretion
Habilitationsschrift, München 1972
7. Werder, K.v.:
Prolaktin - Neue klinische Bedeutung eines phylogene-
tisch alten Hormons
Fortschritte der Medizin 4, 189, 1976
8. Scriba, P.C. und K.Schwarz:
Hypophyse und Hypothalamus
in: Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, Thieme-
Verlag Stuttgart 1970
9. Kahlke, W., R.Sanwald, G.Schlierf und P.Wahl:
Stoffwechselerkrankungen
in: Schettler, Innere Medizin, Thieme-Verlag, Stutt-
gart 1970
10. Förster, H und H.Mehnert:
Kohlehydratstoffwechsel
in: Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, Thieme-
Verlag, Stuttgart 1970
11. Seyfarth-Metzger, I.:
Schwankungen des Serumsiegels des Luteinisierenden
Hormons bei Normalpersonen und die Wirkung des syn-
thetischen Luteinisierungs-hormon-Releasing-Faktors
auf den Serumsiegel des Luteinisierenden Hormons
Dissertation, München 1976

12. Marguth, F. und R. Fahlbusch:
Die operativen Behandlungsmöglichkeiten hypophysärer Erkrankungen
Bayerisches Ärzteblatt 9, 669, 1975
13. Marguth, F. und R. Fahlbusch:
Chirurgie der Hypophysentumoren
in: Oestrogene, Hypophysentumoren. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969
14. Mühlen, A. von zur, J. Köbberling, U. Warnecke und H. Baiker:
Die Wirkung eines synthetischen "luteotropin releasing factor" auf die Freisetzung von LH und FSH bei verschiedenen Funktionszuständen der Hypophyse
Deutsche Medizinische Wochenschrift 97, 482, 1972
15. Franchimont, P. und J. J. Legros:
Wachstumshormon- und Gonadotropinspiegel bei Patienten mit Hypophysentumoren vor und nach Bestrahlungstherapie in: Oestrogene, Hypophysentumoren. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969
16. Scriba, P. C.:
Postoperative Diagnostik und Substitutionstherapie bei Hypophysentumoren
in: Oestrogene, Hypophysentumoren. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969

LEBENS LAUF

Am 20. Juni 1945 wurde ich als viertes von fünf Kindern des Dr. phil. Helmut Seyfarth, Physiker und Mathematiker, und seiner Ehefrau Ursula Seyfarth, geborene Büren, in Waldsassen, Kreis Tirschenreuth, geboren.

Die Volksschule besuchte ich in den Jahren 1951 bis 1955 in Maiersreuth, Kreis Tirschenreuth. Meine Gymnasialzeit absolvierte ich am Landerziehungsheim Schondorf/Ammersee von Herbst 1955 bis Ostern 1956, am Karlsgymnasium in München-Pasing von Ostern 1956 bis Sommer 1957 und am Maximiliansgymnasium in München, wo ich auch im Jahre 1964 meine Reifeprüfung ablegte.

Anschließend verbrachte ich zwei Jahre bis zum September 1966 bei der Bundeswehr.

Seit dem Wintersemester 1966/67 studierte ich an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München zunächst ein Semester Allgemeine Naturwissenschaften und vom Sommersemester 1967 bis zum Sommersemester 1973 Humanmedizin. Im Juli 1973 legte ich dort mein medizinisches Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit tätigte ich an verschiedenen Abteilungen des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing. Ich erhielt meine Approbation als Arzt am 31. Oktober 1974.

Im November 1973 heiratete ich meine Ehefrau Ingrid Seyfarth-Metzger, die ebenfalls Ärztin ist und als Anästhesistin tätig ist.

Nach Erhalt meiner Approbation arbeite ich seit April 1975 als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Dachau.

